

# PHARMACEUTICAL AND NUTRITIONAL COMPOSITIONS CONTAINING ESSENTIAL FATTY ACIDS AND HOMOCYSTEINE-LOWERING AGENTS

Publication number: JP2003504333T

Publication date: 2003-02-04

Inventor:

Applicant:

Classification:

- international:

**A61K31/70; A61K31/70;** (IPC1-7): A61K31/201;  
A61K9/64; A61K31/122; A61K31/202; A61K31/232;  
A61K31/355; A61K31/375; A61K31/409; A61K31/525;  
A61P1/00; A61P3/02; A61P3/04; A61P3/10; A61P7/02;  
A61P9/00; A61P9/10; A61P11/00; A61P13/12;  
A61P17/00; A61P19/02; A61P25/00; A61P25/18;  
A61P25/20; A61P25/22; A61P25/24; A61P25/28;  
A61P27/02; A61P27/16; A61P29/00; A61P35/00;  
A61P37/02

- european:

A61K31/70

Application number: JP20010508976T 20000711

Priority number(s): GB19990016536 19990714; WO2000GB02681  
20000711

Also published as:

WO0103696 (A1)  
EP1200085 (A1)  
MXPA01013210 (A)  
EP1200085 (A0)  
EE200200021 (A)  
CA2377502 (A1)  
TR200200045T (T2)  
CN1223346C (C)

less <<

Report a data error here

Abstract not available for JP2003504333T

Abstract of corresponding document: **WO0103696**

The combined application of at least one essential fatty acid of the n-6 or n-3 series, optionally together with further essential fatty acid(s) of the n-6 or n-3 series, together with one or more homocysteine lowering agent. The homocysteine lowering agent is selected from vitamin B12, folic acid, a compound related to folic acid with similar biological activity and vitamin B6.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2003-504333

(P2003-504333A)

(43) 公表日 平成15年2月4日 (2003.2.4)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テームコード* (参考)
A 6 1 K 31/201		A 6 1 K 31/201	4 C 0 7 6
9/64		9/64	4 C 0 8 6
31/122		31/122	4 C 2 0 6
31/202		31/202	/
31/232		31/232	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 26 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2001-508976(P2001-508976)  
 (86) (22) 出願日 平成12年7月11日 (2000.7.11)  
 (85) 翻訳文提出日 平成14年1月11日 (2002.1.11)  
 (86) 国際出願番号 P C T / G B 0 0 / 0 2 6 8 1  
 (87) 国際公開番号 W O 0 1 / 0 0 3 6 9 6  
 (87) 国際公開日 平成13年1月18日 (2001.1.18)  
 (31) 優先権主張番号 9 9 1 6 5 3 6 . 7  
 (32) 優先日 平成11年7月14日 (1999.7.14)  
 (33) 優先権主張国 イギリス (G B)

(71) 出願人 ラクスディル リミテッド  
 英国, スコットランド, スターリン  
 グ, エフケー7 9 ジェーキュー, ポ  
 ルワイズ ロード, ローレルヒル ビジ  
 ネス パーク, キングス パーク ハウ  
 ス  
 (72) 発明者 ホロビン, デイビッド, フレデリック  
 英国, スターリング エフケー7 9 ジ  
 ェーキュー, ポルワイズ ロード, ロ  
 ーレルヒル ビジネス パーク, キング  
 ス パーク ハウス  
 (74) 代理人 弁理士 藤野 清也 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 必須脂肪酸およびホモシステイン低下剤を含有する製剤および栄養組成物

## (57) 【要約】

n-6 または n-3 シリーズの少なくとも1つの必須脂  
 肪酸の、任意にさらなる n-6 または n-3 シリーズの  
 必須脂肪酸 (単数または複数) を伴う、1つまたはそれ  
 以上のホモシステイン低下剤を伴う併合適用。ホモシス  
 テイン低下剤は、ビタミン B<sub>12</sub>、葉酸、同様の生物学的  
 活性を有する葉酸に関連した化合物、ならびにビタミン  
 B 6 から選択される。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 図1に示されたものから選択される1つまたはそれ以上のEFAを、以下の：

好ましくは5mgの最大1日用量でのビタミンB<sub>12</sub>、

5mgの最大1日用量での葉酸または同様の生物学的活性を有する葉酸に関連した化合物、および

20mgの最大1日用量でのビタミンB<sub>6</sub>

から選択される1つまたはそれ以上のホモシステイン低下剤とともに、ならびに製薬上許容可能な賦形剤および任意の酸化防止剤とともに含む製剤処方物であって、好ましくは有意量のその他の微量栄養素が存在しない処方物。

【請求項2】 図1に示されたものから選択される1つまたはそれ以上のEFAを、以下の：

好ましくは5mgの最大1日用量でのビタミンB<sub>12</sub>、

5mgの最大1日用量での葉酸または同様の生物学的活性を有する葉酸に関連した化合物、および

20mgの最大1日用量でのビタミンB<sub>6</sub>

から選択される1つまたはそれ以上のホモシステイン低下剤、ならびに任意の酸化防止剤とともに含む硬質または軟質ゼラチンカプセルの投薬形態の栄養処方物であって、好ましくは有意量のその他の微量栄養素が存在しない処方物。

【請求項3】 少なくとも200μgの1つまたはそれ以上のホモシステイン低下剤を含む請求項1または2記載の製剤または栄養処方物。

【請求項4】 ビタミンB<sub>12</sub>は、存在する場合には、5mgの最大1日用量で存在する請求項1、2または3記載の製剤または栄養処方物。

【請求項5】 前記EFAはエイコサペンタエン酸（EPA）である先行請求項のいずれかに記載の処方物。

【請求項6】 前記EFAはエチルエステルまたは純トリ-EPAトリグリセリドの形態のエイコサペンタエン酸（EPA）である請求項1ないし4のいずれかに記載の処方物。

【請求項7】 前記EFAはアラキドン酸である請求項1ないし4のいずれ

かに記載の処方物。

【請求項8】 前記EFAはガンマリノレン酸またはジホモガンマリノレン酸である請求項1ないし4のいずれかに記載の処方物。

【請求項9】 前記EFAはドコサヘキサエン酸である請求項1ないし4のいずれかに記載の処方物。

【請求項10】 2つまたはそれ以上のEFAを含む先行請求項のいずれかに記載の処方物。

【請求項11】 少なくとも5%のEFA、好ましくは15%より多いEFA、非常に好ましくは30%より多い、50%より多い、90%より多いまたは95%より多いEFAを含む先行請求項のいずれかに記載の処方物。

【請求項12】 唯一のホモシステイン低下剤として、好ましくはヒドロキシコバラミンの形態でビタミンB<sub>12</sub>を含む先行請求項のいずれかに記載の処方物。

【請求項13】 葉酸または同様の生物学的活性を有する関連化合物を、唯一のホモシステイン低下剤として含む請求項1ないし11のいずれかに記載の処方物。

【請求項14】 経口投与に適した形態の先行請求項のいずれかに記載の処方物。

【請求項15】 天然、合成または半合成形態のビタミンE、補酵素Q、α-リポ酸およびビタミンCから選択される1つまたはそれ以上の酸化防止剤をさらに含む先行請求項のいずれかに記載の処方物。

【請求項16】 以下の症状：

a. あらゆる疾病、

b. あらゆる心臓血管性または脳血管性障害、例えば冠動脈、大脳または末梢血管のあらゆる形態のアテローム硬化症、あらゆる形態の心疾患、あらゆる形態の脳血管性疾患または卒中、あらゆる形態の末梢血管性疾患およびあらゆる形態の血栓症、

c. あらゆる形態の糖尿病または前糖尿病（X症候群）および糖尿病の大または小血管合併症のいずれか、例えば心臓血管性疾患、網膜症、腎症または神経

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

過去10年に、ホモシステインの血中および組織レベルの増大が、心臓血管性疾患（例えば、冠動脈性心疾患、静脈および動脈血栓症および末梢血管性疾患）（M den Heijer et al, Arterioscler Thromb Vasc Biol 18: 356-361, 1998; M den Heijer et al, Thromb Haemostas 80: 874-877, 1998; LM Taylor et al, J Vasc Surgery 29: 8-21, 1999; NJ Wald et al, Arch Intern Med 158: 862-867, 1998; H Refsum et al, Ann Rev Med 49: 31-62, 1998）、脳血管性疾患および卒中（J-H Yoo et al, Stroke 29:2478-2483, 1998; CDA Stehouwer et al, Arterioscler Thromb Vasc Biol 18: 1895-1901）、糖尿病、前糖尿病（インシュリン耐性またはX症候群）およびその他の種々の合併症、例えば血管性疾患、腎疾患、神経障害および眼障害（S Neugebauer et al, Lancet 352:454, 1998; AK Aarsand et al, J Internal Med 244:169-174, 1998; EJ Giltay et al, Atherosclerosis 139:197-198, 1998; E Okada et al, Diabetes Care 22: 484-490, 1999）、一連の精神医学的障害、例えばうつ病および精神分裂病（E Susser et al, Biol Psychiatry 44: 141-143, 1998; T Arinami et al, Am J Med Genetics 74: 526-528, 1997; C Gomes-Trolin et al, J Neural Trans, 105: 1293-1305, 1998; B Regland et al, J Neural Transm 98: 143-152, 1994; JE Albert et al, Nutrition Rev 55: 145-149, 1997; T Bottiglieri, Nutrition Rev 54: 382-390, 1996）、神経学的障害、例えばアルツハイマー病およびその他の痴呆症（E Jensen et al, Arch Gerontol Geriatr 26: 215-226, 1998; R Clarke et al, Arch Neurol 55: 1449-1455, 1998; M Lehmann et al, Dementia 10: 12-20, 1999）、多発性硬化症（STEM Frequin et al, J Neurol 240: 305-308, 1993; GA Qureshi et al, Biogenic Amines 12: 353-376, 1996）およびパーキンソン病、腎臓障害および腎不全（T Tamura et al, Am J Kidney Dis 32: 475-481, 1998; A Vychytil et al, Kidney Int 53: 1775-1782, 1998）、炎症性障害、例えば炎症性腸疾患および関節炎（SL Morgan et al, J Rheumatol 25: 441-446, 1998; M Cattaneo et al, Netherl J Med 52: 51-61, 1998）、耳および目の障害、例えば加齢性黄斑変性、加齢性聴覚および耳鳴（DK Houston et al, Am J C

障害、

d. あらゆる形態の精神医学的障害、例えば精神分裂病、分裂型障害およびその他の精神分裂病形態障害、双極性障害（躁病または躁鬱病）、あらゆる形態のうつ病、ならびにパニックまたは不安障害、睡眠障害および社会恐怖症、

e. あらゆる形態の神経学的または神経変性障害、例えばアルツハイマー病およびその他の形態の痴呆症、パーキンソン病、多発性硬化症、ハンチントン病およびあらゆる形態の慢性疼痛、

f. あらゆる形態の腎臓障害、

g. 胃腸管、呼吸器系、皮膚および粘膜あるいは関節またはあらゆるその他の組織のあらゆる形態の炎症性または免疫学的障害

h. あらゆる形態の眼または聴覚障害、例えば加齢性黄斑変性、加齢性聴覚または耳鳴、

i. あらゆる形態の肥満症、特に肥満のあらゆる治療方法、

j. あらゆる形態の癌

の1つまたはそれ以上の症状の治療または予防に用いるための、あるいは治療または予防に用いるための薬剤の製造のための請求項1および3ないし15のいずれかに記載の処方物。

lin Nutr 69: 564-71, 1999)、癌 (DG Weir et al, Am J Clin Nutr 68: 763-4, 1998; E Giovannucci et al, Ann Intern Med 129: 517-524, 1998)、ならびにすべてが原因の死亡 (EK Hoogveen et al, Netherlands J Med 52:51-61, 1998) らのあらゆる形態の危険性増大を示すことを示す証拠が蓄積してきた。ホモシステインレベルは、肥満中に、特にその治療中にも増大され得る (BF Henning et al, Res Exp Med 198: 37-42, 1998)。ホモシステイン低下栄養素は、疼痛の治療に (J Leuschner, Arznei-Forsch 42: 114-115, 1992)、ならびに二分腎性のような先天性障害の予防、および子癲前症または胎児成長制限のような妊娠問題の予防のために妊娠中にも重要であり得る (M Leeda et al, Am J Obstet Gynecol 179: 135-139, 1998)。ホモシステイン増大と疾患との間のこれらの広範な関連のメカニズムは依然として未知であるが、しかし多数の異なる組織中で基本的生化学的レベルで作用する何かであると思われる。強力な候補は、ホモシステインおよびその代謝産物により促進されて、タンパク質および脂質の機能に変化をもたらす過度の酸化である (PB Young et al, Atherosclerosis 129: 67-71, 1997)。内皮は特に傷を受け易く、そして内皮は身体のすべての組織において重要であるため、これは、ホモシステイン増大に関連した尋常でない範囲の病状に関する基礎を提供し得る (JC Chambers et al, Circulation 99: 1156-1160, 1999)。

## 【0002】

ホモシステインレベル増大の主要決定因子は、葉酸の不足およびビタミンB<sub>12</sub>の不足、および程度はそれより小さいが、ビタミンB<sub>6</sub>活性を有するピリドキシンおよび関連物質の不足である。ホモシステインは、メチオニンへの転換により主に代謝され、これが次にS-アデノシルメチオニンを作るために用いられ、これが多数の異なる必須反応、例えば、DNAおよびRNA機能の調節、ならびにリン脂質、神経伝達物質および複合炭化水素の合成におけるメチル供与体として用いられ得る。ホモシステインのメチオニンへの転換は、酵素メチオニンメチルセターゼにより触媒される。ビタミンB<sub>12</sub>の形態の1つであるメチルコバラミンは、この反応において重要な役割を演じる。酵素のための必要とされるコファクターは、メチル-テトラヒドロフォレートの形態の葉酸である。反応の進行中に

## 【0005】

必須脂肪酸は、それらを身体内で作ることはいくつか、しかし食餌からそれらが供給されなければならないために、いわゆるもう一つの種類の必須栄養素である。EFA (必須脂肪酸) には交換可能でない2つの種類のEFA、n-3 (または $\omega$ -3) およびn-6 (または $\omega$ -6) が存在する。n-6群の主要親EFAはリノール酸であるが、一方、n-3群の主要親脂肪酸は $\alpha$ -リノレン酸である (図1)。リノール酸および $\alpha$ -リノレン酸は食餌の中の最も重要なEFAであるが、しかし身体中で最も重要な役割を演じるのはそれらの代謝産物である。代謝産物はde novoで合成され得ないが、しかしそれらは、図1に示された経路により親EFAから作られ得る。生物学的作用に関してEFAファミリーの特に重要な成員は、ジホモガンマリノレン酸 (DGLA)、アラキドン酸 (AA)、エイコサペンタエン酸 (EPA) およびドコサヘキサエン酸 (DHA) である。

## 【0006】

まさにホモシステインのレベル増大は顕著に広範囲の疾病と関連しているように、低レベルの必須脂肪酸、特に低レベルの代謝産物DGLA、AA、EPAおよびDHAもまた、広範で非常に類似した範囲の疾病に関連している。これらの脂肪酸レベルの減少が見られる疾病としては、心臓血管性疾患、脳血管性疾患、血栓性疾患、精神医学的疾患 (例えば精神分裂病、うつ病および双極性障害)、炎症性疾患 (例えば種々の形態の関節炎、湿疹、喘息および炎症性腸疾患)、糖尿病およびその合併症、腎臓疾患、神経変性疾患 (例えばアルツハイマー病およびその他の痴呆症およびパーキンソン病)、腎臓疾患、多数の形態の癌、ならびに生殖系系の障害 (例えば男性および女性不妊症)、ならびに乳房および前立腺の障害が挙げられる (DF Horrobin, ed, Omega-6- Essential Fatty Acids: Pathophysiology and Roles in Clinical Medicine, Wiley-Liss, New York, 1990; DF Horrobin and CN Bennett, Prostaglandins Leukotri Essential Fatty Acids, 60: in press, 1999; A Leaf et al, World Rev Nutr Diet 83: 24-37, 1998; DF Horrobin, Prostaglandins Leukotri Essential Fatty Acids, 53: 385-396, 1995)。

## 【0007】

メチル基は5-メチルテトラヒドロフォレートからホモシステインに移され、それによりテトラヒドロフォレートおよびメチオニンを生じる。したがって、ホモシステインレベルを低く保持し、適正メチル化反応を保障するためには、葉酸およびビタミンB<sub>12</sub>の両方の適切な摂取および吸収が必要である。

## 【0003】

ホモシステインの代謝のための第二の経路は、コファクターとしてともにビタミンB<sub>6</sub>を必要とする2つの別個の反応におけるシスチオニンへの転換、そしてその後のシステインへのその転換を包含する。したがって、ピリドキシンまたは関連分子の利用可能性が充分でないと、ホモシステインレベルを増大させる一因となる。

## 【0004】

したがってホモシステイン代謝の最適制御には、ビタミンB<sub>12</sub>およびB<sub>6</sub>の最適身体レベル、そしてさらに葉酸またはメチルテトラヒドロフォレート、あるいは、葉酸塩を供給し得る任意のその他の関連物質の最適身体レベルを必要とする。ビタミンB<sub>6</sub>は、少なくとも2mg/日、好ましくは5mg~200mg/日の用量で供給されねばならない。ビタミンB<sub>12</sub>は、普通は注射により供給されるが、しかし腸からの効率的吸収を必要とする胃固有の因子を欠く者においてさえ、口から供給することができる。ビタミンB<sub>12</sub>の1日経口用量は少なくとも200 $\mu$ g、好ましくは500~10,000 $\mu$ gであることが、高齢者のようにB<sub>12</sub>吸収が完全に正常であるというわけではない人には、適正な組織中レベルを保障するために必要とされる。ビタミンB<sub>12</sub>は、シアノコバラミンまたはヒドロキソコバラミンまたはビタミンB<sub>12</sub>の任意のその他の生物学的活性形態として供給することができる。ヒドロキソコバラミンは、比較的安定で、かつシアニド供与体として作用しないため、好ましい形態である。葉酸は、少なくとも200 $\mu$ g/日の用量で、好ましくは500 $\mu$ g/日より多い用量で供給されるべきである。ホモシステインの増大を制御することにおける最良の結果は、3つのビタミンすべてを適切に経口投与することにより得られる。ほとんどの人々に適用可能な適切な1日用量は、好ましくはヒドロキソコバラミンとして1mg~5mgのB<sub>12</sub>、0.5~5mgの葉酸および2mg~20mgのピリドキシンである。

心臓血管性および脳血管性障害、精神医学的および神経学的障害、腎障害、皮膚、関節、呼吸器および胃腸系の炎症性障害、癌ならびに多数のその他の症状を含めた疾患を治療するための試みにおいて、EFAが用いられる多数の研究が行われてきた。用いられたEFAは、特に、 $\gamma$ -リノレン酸 (GLA)、DGLA、AA、EPAおよびDHAであったが、 $\alpha$ -リノレン酸、リノール酸およびステアリン酸も用いられてきた。全体から見て、結果は有益な効果を示したが、しかし同様に、その効果は多くの場合著者等が望んだ効果より低かった。

## 【0008】

研究により、患者または被験者におけるEFAのレベルおよびホモシステインのレベルが報告されており、例えば最終段階腎疾患にある患者におけるホモシステインのレベルとDGLA、AA、EPAおよびDHAのレベルとの間の逆の関係が報告されている。葉酸を用いた治療によるホモシステイン低下は、これら4つの脂肪酸を増大させた。しかしそれはDGLAおよびAAの場合は有意であったが、EPAおよびDHAの場合は有意でなかった (S Hirose et al, Jap J Nephrol 1998; 40:8-16)。同様に、葉酸不足にしたラットにおいては、ホモシステインレベルは増大するようになり、同時にAA、EPAおよびDHAの血漿レベルは低下し、最後の2つは有意に低下する (P Durand et al, Atherosclerosis 1996; 121:231-243)。別の研究において、ヒト母親血漿ホモシステインレベルは、乳児の赤血球中の脂肪酸レベルに関連した。母親ホモシステインおよび乳児DHA間には強い逆の関係が認められた (H Bohles et al, Eur J Pediatrics 1998; 243-246, 1999)。

## 【0009】

本発明は、ホモシステインの増大と、EFA、特にAA、EPAおよびDHAの不足との間には密接な関係が存在し得る、という本発明者等の観察に基づいている。多数の炭素-炭素二重結合を有するEFAは、非常に酸化を受けやすい。ホモシステインおよびその代謝産物は、EFAの酸化を促進して、EFAレベルを低減させ得る。

## 【0010】

疾患を治療するための試みに用いられるEFAの投与は、ホモシステインレベ

ルを増大させる結果として、それらの進行中の酸化により無効にされ得る。したがって、EFAレベルの変化およびEFAの治療効果は予測より小さくなることになる。さらに、EFAの酸化代謝産物のいくつかは有毒であり得るため、望ましい作用が望ましくない作用により相殺され得る。

#### 【0011】

同様に、葉酸、ビタミンB<sub>12</sub>またはビタミンB<sub>6</sub>を単独または組合せてホモシステインを低下させる試みはしばしば望ましい作用を有するが、しかし時としてそれらの望ましい作用は予測より小さいことがあった。これは、ホモシステインの毒性のいくつかはEFAの損失の一因となる場合に説明され得る。ホモシステインが増加するのを調整することは、EFAに対する進行中の損傷を防止することになる。しかしながら、EFAは身体中ではde novoにより合成され得ないため、ホモシステイン制御によっては、損失されたEFAを補うのに役立つEFAの供給を増大させることにはならない。

#### 【0012】

したがって、以下の本発明は、何らかの障害、特に本明細書中で前述した障害の治療に使用するために、1つまたはそれ以上のEFAを、1つまたはそれ以上のホモシステイン低下剤とともに組合せ適用することを提供する。EFAは、有意量の他の微量栄養素を有さない処方物として投与されることが好ましい。好ましくは、処方物の活性成分は、本質的にもっぱら、選択されたEFA（単数または複数）およびホモシステイン低下剤（単数または複数）からなる。

#### 【0013】

ホモシステイン低下剤（単数または複数）は、好ましくはビタミンB<sub>12</sub>、葉酸、同様の生物学的活性を有する葉酸に関連した化合物およびビタミンB<sub>6</sub>から選択される。4つのこれらのホモシステイン低下剤はすべて、EFAと一緒に、あるいはそれらの任意の2つまたは3つと一緒に投与され得る。例えば、葉酸と葉酸に関連した化合物の両方を投与することは適切でない場合がある。葉酸は、ビタミンB<sub>12</sub>またはビタミンB<sub>6</sub>、あるいはその両方とともに投与することができる。その他の選択は、ホモシステイン低下剤のうちのただ1つを選択することである。

uthgate, HMSO, London 1988]。100gの粉乳製品は、約500カロリーを供給するから、約500g/日以上粉乳を消費することは不可能である。このような多量であっても、1.15mgのビタミンB<sub>6</sub>および10.0μgのビタミンB<sub>12</sub>を供給するに過ぎない。

#### 【0019】

本発明の組成物および用途におけるEFAは、血漿中または細胞膜中の関連EFA分子のレベルの上昇をもたらすあらゆる形態であり得る。適切な形態としては、モノー、ジーおよびトリグリセリド、リン脂質、あらゆる形態のエステル、例えばエチル、プロパンジオールまたはその他の任意の適切な形態のエステル、アミド、塩、例えばリチウム、ナトリウムおよびカリウム塩、ならびに経口、非経口または局所投与後に当該EFAの血中または組織レベルの増大をもたらす任意のその他の化合物が挙げられる。ヒトまたは動物の身体への投与と高い適合性があることが知られている特に適切な形態は、例えばGLA、DGLA、AA、EPAまたはDHAのトリグリセリドおよびエチルエステルである。EFAは、10mg〜100g/日、好ましくは50mg〜20g/日、非常に好ましくは100mg〜5g/日の用量で投与され得る。EFAは、天然油、他の成分が除去された部分的または完全精製天然油の形態で、または化学的に精製された、または部分的に精製された脂質形態で供給され得る。処方物のEFA構成成分は、関連EFA (relevant EFA) またはEFA誘導体を少なくとも5%より多く、好ましくは15%より多く、非常に好ましくは30%、50%、90%または95%より多く含有しなければならない。

#### 【0020】

本発明の組成物および用途に用いられるホモシステイン低下剤は、ビタミンB<sub>12</sub>、葉酸または同様の生物学的活性を有する関連化合物、およびビタミンB<sub>6</sub>から選択される。ビタミンB<sub>12</sub>の好ましい形態はヒドロキソコバラミンであるが、しかしシアノコバラミンまたは生物学的活性な他の任意の形態のビタミンB<sub>12</sub>を用いることができる。存在する場合に、10μg/日より多いビタミンB<sub>12</sub>が必要である。好ましい投与量は、少なくとも200μg、好ましくは500〜10,000μg、さらに好ましくは1mg〜5mg/日である。葉酸は、葉酸そ

#### 【0014】

本発明の処方物に用いられる最も好ましいEFAは、エイコサペンタエン酸 (EPA) およびアラキドン酸 (AA) である。EPAは、純トリーEPAトリグリセリド、さらに好ましくはエチルエステルの形態であり得る。選択されたいずれのEFAについても、EFAは、好ましくは精製された形態であるが、精製されたまたは部分的に精製された形態であってもよい。

#### 【0015】

本発明の処方物は、添付の特許請求の範囲に記載されている。

#### 【0016】

ホモシステインの低下は、EFAの進行中の損傷を防止し、したがってEFA投与の望ましい結果をより望ましいものにするであろう。同様に、EFAの供給は、ホモシステインのレベル増大により損失する脂肪酸を補充するのに役立ち、したがってホモシステインを低下させることに対する望ましい応答をより望ましいものにするであろう。

#### 【0017】

EFAおよびホモシステイン低下栄養素は、ヒトおよび人工乳、卵の形態で、ならびにその他の栄養完全食品の形態で自然に同時投与されてきた。しかしながら、それらは従来は製剤または栄養補助投与形態で投与されず、栄養効果は妨げるものとして治療的效果に必要とされると思われる用量でも投与されてこなかった。特に、比較的に高用量でのビタミンB<sub>12</sub>の経口投与はめったに用いられず、天然または人工乳も、経口または経腸投与のための多栄養ミックスも、200μg/日にある程度近いレベルのビタミンB<sub>12</sub>をも含有していない。同様に、これらの食品の含有する葉酸およびビタミンB<sub>6</sub>のレベルは、葉酸については100μg/日、ビタミンB<sub>6</sub>については1.5mg/日という値よりはるかに低いレベルである。

#### 【0018】

例えば、これらの栄養素を最も豊富に含む完全食品である粉乳は、0.23mgのビタミンB<sub>6</sub>、2.0μgのビタミンB<sub>12</sub>および40μgの葉酸を100g当たりで含有するに過ぎない [The Composition of Foods, AA Paul and DAT So

のもの、またはメチルテトラヒドロフォレートの形態、あるいは葉酸塩 (folate) を提供し得る任意のその他の関連物質の形態で用いられ得る。好ましい投与量は、少なくとも200μg、好ましくは500μgより多い、さらに好ましくは0.5〜5mg/日である。ビタミンB<sub>6</sub>は、ピリドキシンの形態で用いることができる。存在する場合に、少なくとも1.5mg/日のビタミンB<sub>6</sub>が必要である。好ましい用量は、少なくとも2mg、好ましくは5〜200mg、さらに好ましくは2〜20mg/日である。総合的に、上記の作用物質（単数または複数）の正体が何であれ、少なくとも200μg/日のホモシステイン低下剤が必要とされることが好ましい。

#### 【0021】

EFAおよびホモシステイン低下栄養素は、粉末または液体中に一緒に混合することができ、錠剤、硬質または軟質ゼラチンカプセル、マイクロカプセルあるいは当業者に既知の任意のその他の適切な投与形態と一緒に投与することができる。EFAおよびホモシステイン低下栄養素は、別個の投与形態でも投与されるが、しかし両構成成分の1日の投与に関する使用説明書を入れた単一バック中で一緒に提供される。処方物は、慣用的希釈剤および/または賦形剤を含み得るし、風味剤が付加され得る。

#### 【0022】

栄養摂取において、または療法において、EFAを用いることの問題の一つは、それらが身体内で容易に酸化されて広範な生成物になり、そのいくつかが有害であり得る点である。身体はこれを処理する酸化防止装置の系を有するが、しかしすべての個体が適切な酸化防止的防御手段を有するというわけではない。これは、鍵となる酸化防止物質のいくつかは、食餌で供給されなければならない必須栄養素であり、すべての食物が適切であるわけではないためである。したがって、1つまたはそれ以上の酸化防止物質を処方物で供給することは有益である。特に有益な酸化防止物質は、天然または人工形態のいずれかのビタミンE、天然または人工形態のいずれかの補酵素Q、天然または人工形態のいずれかのαリポ酸、および天然または人工形態のいずれかのビタミンCである。酸化防止物質構成成分を必要とする場合、これらの作用物質のいずれかまたは任意の組合せを包含

させることができる。存在する場合には、酸化防止物質の投与量は、好ましくは1mg～5000mg/日である。

## 【0023】

## 実施例

1. 500mgのエICOSAPENTAエン酸エチルまたはエICOSAPENTAエン酸トリグリセリドを、1mgのヒドロキシコバラミン、1mgの葉酸および2mgのピリドキシンと一緒に含有し、1日2～4回摂取されるべき硬質または軟質ゼラチンカプセル。

## 【0024】

2. 1.の場合と同様の処方物であるが、エICOSAPENTAエン酸エステルをまず、適切なマイクロカプセル化剤でマイクロカプセル化し、次に他の成分とともに錠剤化する処方物。

## 【0025】

3. 500mgのエICOSAPENTAエン酸エステル誘導体、1mgの葉酸、1mgのヒドロキシコバラミンおよび5mgのピリドキシンが適切な風味剤とともに5ml中に存在する経口投与用液剤。

## 【0026】

4. 500mgのエICOSAPENTAエン酸エステル誘導体が、1mgのヒドロキシコバラミン、1mgの葉酸および5mgのピリドキシンの溶液を含む総容量10ml中に乳化した非経口投与用乳剤。

## 【0027】

5～8. 実施例1～4の実施例と同様であるが、EFAは、アラキドン酸、 $\gamma$ リノレン酸、ジホモガンマリノレン酸、ステアリン酸、エICOSAPENTAエン酸、ドコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、リノール酸または $\alpha$ リノレン酸あるいはそれらの誘導体から選択される。

## 【0028】

9～12. 実施例1～4と同様であるが、1～8に列挙したものから選択される2つまたは3つのEFAを、経口カプセル化または錠剤化投与形態当たり、5ml溶液当たり、または10ml非経口乳剤当たりで合計500mgのEFAを

同時投与する。

## 【0029】

13～24. 1～12と同様であるが、供給される唯一のホモシステイン低下構成成分がビタミンB<sub>12</sub>である。

## 【0030】

25～36. 1～12と同様であるが、供給される唯一のホモシステイン低下構成成分が葉酸である。

## 【0031】

37～48. 1～12と同様であるが、供給される唯一のホモシステイン低下構成成分がビタミンB<sub>6</sub>である。

## 【0032】

49～96. 1～48と同様であり、この場合、ビタミンE、補酵素Q、 $\alpha$ リポ酸およびビタミンCから選択される1つまたはそれ以上の酸化防止剤が処方物に付加される。ビタミンE、補酵素Q、 $\alpha$ リポ酸およびビタミンCは、1mg～5000mg/日の用量で用いることができる。

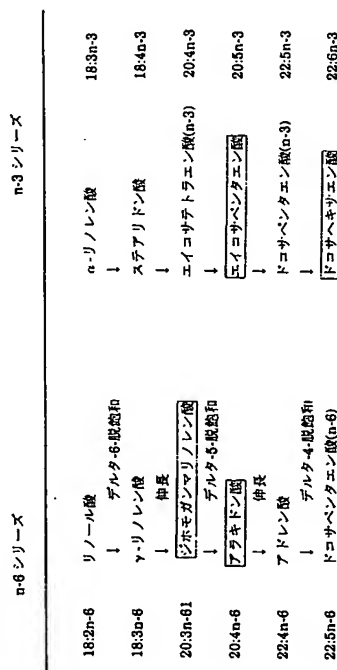
## 【図面の簡単な説明】

## 【図1】

n-3およびn-6シリーズの必須脂肪酸

【図1】

必須脂肪酸 (EFA) 代謝



【手続補正書】特許協力条約第34条補正の翻訳文提出書

【提出日】平成13年9月20日(2001.9.20)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 図1に示されたものから選択される1つまたはそれ以上のEFAを、以下の：

好ましくは5mgの最大1日用量でのビタミンB<sub>12</sub>、

5mgの最大1日用量での葉酸または同様の生物学的活性を有する葉酸に関連した化合物、および

20mgの最大1日用量でのビタミンB<sub>6</sub>、

から選択される1つまたはそれ以上のホモシステイン低下剤とともに、ならびに製薬上許容可能な賦形剤および任意の酸化防止剤とともに含む製剤処方物であって、有意量のその他の微量栄養素が存在しない処方物。

【請求項2】 図1に示されたものから選択される1つまたはそれ以上のEFAを、以下の：

好ましくは5mgの最大1日用量でのビタミンB<sub>12</sub>、

5mgの最大1日用量での葉酸または同様の生物学的活性を有する葉酸に関連した化合物、および

20mgの最大1日用量でのビタミンB<sub>6</sub>、

から選択される1つまたはそれ以上のホモシステイン低下剤、ならびに任意の酸化防止剤とともに含む硬質または軟質ゼラチンカプセルの投薬形態の栄養処方物であって、有意量のその他の微量栄養素が存在しない処方物。

【請求項3】 少なくとも200μgの1つまたはそれ以上のホモシステイン低下剤を含む請求項1または2記載の製剤または栄養処方物。

【請求項4】 ビタミンB<sub>12</sub>は、存在する場合には、5mgの最大1日用量で

存在する請求項1、2または3記載の製剤または栄養処方物。

【請求項5】 前記EFAはエイコサペンタエン酸(EPA)である先行請求項のいずれかに記載の処方物。

【請求項6】 前記EFAはエチルエステルまたは純トリグリセリドの形態のエイコサペンタエン酸(EPA)である請求項1ないし4のいずれかに記載の処方物。

【請求項7】 前記EFAはアラキドン酸である請求項1ないし4のいずれかに記載の処方物。

【請求項8】 前記EFAはガンマリノレン酸またはジホモガンマリノレン酸である請求項1ないし4のいずれかに記載の処方物。

【請求項9】 前記EFAはドコサヘキサエン酸である請求項1ないし4のいずれかに記載の処方物。

【請求項10】 2つまたはそれ以上のEFAを含む先行請求項のいずれかに記載の処方物。

【請求項11】 少なくとも5%のEFA、好ましくは15%より多いEFA、非常に好ましくは30%より多い、50%より多い、90%より多いかまたは95%より多いEFAを含む先行請求項のいずれかに記載の処方物。

【請求項12】 唯一のホモシステイン低下剤として、好ましくはヒドロキシコバラミンの形態でビタミンB<sub>12</sub>を含む先行請求項のいずれかに記載の処方物。

【請求項13】 葉酸または同様の生物学的活性を有する関連化合物を、唯一のホモシステイン低下剤として含む請求項1ないし11のいずれかに記載の処方物。

【請求項14】 経口投与に適した形態の先行請求項のいずれかに記載の処方物。

【請求項15】 天然、合成または半合成形態のビタミンE、補酵素Q、 $\alpha$ -リポ酸およびビタミンCから選択される1つまたはそれ以上の酸化防止剤をさらに含む先行請求項のいずれかに記載の処方物。

【請求項16】 以下の症状：

から選択される1つまたはそれ以上のホモシステイン低下剤とともに、ならびに製薬上許容可能な賦形剤および任意の酸化防止剤とともに含む製剤処方物であって、好ましくは、有意量のその他の微量栄養素が存在しない処方物。

【請求項18】 エチルエステルまたは純トリグリセリドの形態のエイコサペンタエン酸(EPA)を、以下の：

ビタミンB<sub>12</sub>、

葉酸または同様の生物学的活性を有する葉酸に関連した化合物、および  
ビタミンB<sub>6</sub>、

から選択される1つまたはそれ以上のホモシステイン低下剤、ならびに任意の酸化防止剤とともに含む硬質または軟質ゼラチンカプセルの製剤形態の栄養処方物であって、好ましくは有意量のその他の微量栄養素が存在しない処方物。

【請求項19】 ビタミンB<sub>12</sub>は5mgの最大1日用量で存在し、葉酸またはそれに関連した化合物は5mgの最大1日用量で存在し、そしてビタミンB<sub>6</sub>は20mg/日の最大1日用量で存在する請求項17または18記載の処方物。

【請求項20】 少なくとも200 $\mu$ gの1つまたはそれ以上のホモシステイン低下剤を含む請求項17ないし19のいずれかに記載の製剤または栄養処方物。

【請求項21】 少なくとも5%のEPA、好ましくは15%より多いEPA、非常に好ましくは30%より多い、50%より多い、90%より多いかまたは95%より多いEPAを含む請求項17ないし20のいずれかに記載の処方物。

【請求項22】 唯一のホモシステイン低下剤として、好ましくはヒドロキシコバラミンの形態でビタミンB<sub>12</sub>を含む請求項17ないし21のいずれかに記載の処方物。

【請求項23】 葉酸または同様の生物学的活性を有する関連化合物を、唯一のホモシステイン低下剤として含む請求項17ないし21のいずれかに記載の処方物。

【請求項24】 経口投与に適した形態の請求項17ないし23のいずれかに記載の処方物。

a. あらゆる疾病、

b. あらゆる心臓血管性または脳血管性障害、例えば冠状動脈、大脳または末梢血管のあらゆる形態のアテローム硬化症、あらゆる形態の心疾患、あらゆる形態の脳血管性疾患または卒中、あらゆる形態の末梢血管性疾患およびあらゆる形態の血栓症、

c. あらゆる形態の糖尿病または前糖尿病(X症候群)および糖尿病の大または小血管合併症のいずれか、例えば心臓血管性疾患、網膜症、腎症または神経障害、

d. あらゆる形態の精神医学的障害、例えば精神分裂病、分裂型障害およびその他の精神分裂病形態障害、双極性障害(躁病または躁鬱病)、あらゆる形態のうつ病、ならびにパニックまたは不安障害、睡眠障害および社会恐怖症、

e. あらゆる形態の神経学的または神経変性障害、例えばアルツハイマー病およびその他の形態の痴呆症、パーキンソン病、多発性硬化症、ハンチントン病およびあらゆる形態の慢性疼痛、

f. あらゆる形態の腎臓障害、

g. 胃腸管、呼吸器系、皮膚および粘膜あるいは関節またはあらゆるその他の組織のあらゆる形態の炎症性または免疫学的障害

h. あらゆる形態の眼または聴覚障害、例えば加齢性黄斑変性、加齢性聴覚または耳鳴、

i. あらゆる形態の肥満症、特に肥満のあらゆる治療方法、

j. あらゆる形態の癌

の1つまたはそれ以上の症状の治療または予防に用いるための、あるいは治療または予防に用いるための薬剤の製造のための請求項1および3ないし15のいずれかに記載の処方物。

【請求項17】 エチルエステルまたは純トリグリセリドの形態のエイコサペンタエン酸(EPA)を、以下の：

ビタミンB<sub>12</sub>、

葉酸または同様の生物学的活性を有する葉酸に関連した化合物、および  
ビタミンB<sub>6</sub>、

【請求項25】 天然、合成または半合成形態のビタミンE、補酵素Q、 $\alpha$ -リポ酸およびビタミンCから選択される1つまたはそれ以上の酸化防止剤をさらに含む請求項17ないし24のいずれかに記載の処方物。

【請求項26】 以下の症状：

a. あらゆる疾病、

b. あらゆる心臓血管性または脳血管性障害、例えば冠状動脈、大脳または末梢血管のあらゆる形態のアテローム硬化症、あらゆる形態の心疾患、あらゆる形態の脳血管性疾患または卒中、あらゆる形態の末梢血管性疾患およびあらゆる形態の血栓症、

c. あらゆる形態の糖尿病または前糖尿病(X症候群)および糖尿病の大または小血管合併症のいずれか、例えば心臓血管性疾患、網膜症、腎症または神経障害、

d. あらゆる形態の精神医学的障害、例えば精神分裂病、分裂型障害およびその他の精神分裂病形態障害、双極性障害(躁病または躁鬱病)、あらゆる形態のうつ病、ならびにパニックまたは不安障害、睡眠障害および社会恐怖症、

e. あらゆる形態の神経学的または神経変性障害、例えばアルツハイマー病およびその他の形態の痴呆症、パーキンソン病、多発性硬化症、ハンチントン病およびあらゆる形態の慢性疼痛、

f. あらゆる形態の腎臓障害、

g. 胃腸管、呼吸器系、皮膚および粘膜あるいは関節またはあらゆるその他の組織のあらゆる形態の炎症性または免疫学的障害

h. あらゆる形態の眼または聴覚障害、例えば加齢性黄斑変性、加齢性聴覚または耳鳴、

i. あらゆる形態の肥満症、特に肥満のあらゆる治療方法、

j. あらゆる形態の癌

の1つまたはそれ以上の症状の治療または予防に用いるための、あるいは治療または予防に用いるための薬剤の製造のための請求項17および23ないし25のいずれかに記載の処方物。

## フロントページの続き

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テ-マ-ト (参考)
A 6 1 K	31/355	A 6 1 K	31/355
	31/375		31/375
	31/409		31/409
	31/525		31/525
A 6 1 P	1/00	A 6 1 P	1/00
	3/02		3/02
	3/04		3/04
	3/10		3/10
	7/02		7/02
	9/00		9/00
	9/10		9/10
	11/00		11/00
	13/12		13/12
	17/00		17/00
	19/02		19/02
	25/00		25/00
	1 0 1		1 0 1
	25/18		25/18
	25/20		25/20
	25/22		25/22
	25/24		25/24
	25/28		25/28
	27/02		27/02
	27/16		27/16
	29/00		29/00
	35/00		35/00
	37/02		37/02

(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I T, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, K E, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, C A, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, K E, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, R U, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW



(72)発明者 グーエイル、 クリスティナ  
スウェーデン、 S-252 50 ハイジン  
グボーグ、 エドヴィン バーリングス  
ゲータ 32

F ターム(参考) 4C076 AA58 BB01 CC22 EE42H

FF27

4C086 AA01 AA02 BA09 BA18 BC17

CB09 DA39 MA03 MA04 MA05

MA37 MA52 NA05 NA14 ZA01

ZA05 ZA08 ZA12 ZA16 ZA18

ZA33 ZA34 ZA36 ZA45 ZA54

ZA59 ZA66 ZA81 ZA89 ZA96

ZB07 ZB11 ZB26 ZC22 ZC35

4C206 AA01 AA02 DA04 DA05 DB09

DB43 DB48 MA03 MA04 MA05

MA57 MA72 NA05 NA14 ZA01

ZA02 ZA05 ZA08 ZA12 ZA16

ZA18 ZA33 ZA34 ZA36 ZA45

ZA54 ZA59 ZA66 ZA70 ZA81

ZA89 ZA96 ZB07 ZB11 ZB26

ZC22 ZC35

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/GB 00/02681	
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 A61K31/44 A61K31/505 A61K45/06 A61K31/66 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC	
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE	
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>	
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages Relevant to claim No.
X	WO 99 03482 A (E.M. PIPER) 28 January 1999 (1999-01-28) claims 1,2,5 page 2, line 21-27 page 3, line 4-8 --- X EP 0 305 097 A (EFAMOL HOLDINGS PLC) 1 March 1989 (1989-03-01) claims 1,5,6,10-12 page 3, line 1-25 page 3, line 52-57 page 4, line 34-37 examples 14-19 --- -/--
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.	
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 2 November 2000	Date of mailing of the international search report 15/11/2000
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentstein 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3018	Authorized officer Peeters, J

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/GB 00/02681

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>O.HAGLUND E.A.: "Effects of fish oil supplemented with pyridoxine and folic acid on homocysteine, atherogenic index, fibrinogen and plasminogen activator inhibitor-1 in man" NUTRITION RESEARCH, vol. 13, no. 12, 1993, pages 1351-1365. XP000960304 page 1351 page 1354 page 1357</p>	<p>1,3-5, 8-10, 12-15</p>

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/GB 00/02681

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9903482 A	28-01-1999	AU 8450098 A GB 2342045 A	10-02-1999 05-04-2000
EP 305097 A	01-03-1989	AT 65182 T AT 96327 T AU 618730 B AU 1536188 A AU 2147988 A CA 1306944 A CA 1332358 A DE 3863678 D DE 3885212 D DE 3885212 T DK 225588 A DK 469488 A EP 0289204 A EP 0432700 A ES 2040847 T GR 3002426 T HK 127793 A IE 60568 B IE 61750 B JP 1013021 A JP 2699083 B JP 1083021 A KR 9613433 B KR 9700043 B NZ 224380 A NZ 225909 A SG 113593 G US 5252333 A US 5422115 A ZA 8806322 A	15-08-1991 15-11-1993 09-01-1992 27-10-1988 02-03-1989 01-09-1992 11-10-1994 22-08-1991 02-12-1993 07-04-1994 28-10-1988 26-02-1989 02-11-1988 19-06-1991 16-07-1996 30-12-1992 26-11-1993 27-07-1994 30-11-1994 17-01-1989 19-01-1998 28-03-1989 05-10-1996 04-01-1997 25-06-1991 28-04-1992 21-01-1994 12-10-1993 06-06-1995 30-05-1989